

Vanlig variabel immundefekt hos barn

Stud.med.
Håkon Kinck Gaarder

Veileder
Professor dr.med.
Tore Gunnar Abrahamsen
Barneklubben, Rikshospitalet



Profesjonsstudiet i medisin
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Kull V-04, 8. juni 2009

INNHold

Abstract	3
Innledning.....	4
Bakgrunn	4
Hensikt	4
Metode	4
Resultat	4
Immundefekter.....	4
Forbigående hypogammaglobulinemi hos spebarn.....	5
B-celledefekter og kombinerte defekter	5
X-bundet agammaglobulinemi (XLA).....	5
Selektiv IgA-defekt (slgAD).....	6
IgG-subklassedefekt	6
Alvorlig kombinert immundefekt (SCID).....	6
ADA-mangel	7
HLA klasse II-mangel.....	7
CVID.....	7
Epidemiologi.....	7
Arv.....	8
Immunologiske funn.....	9
Differensialdiagnoser til CVID	10
Sykdomsspektrum ved CVID	10
Behandling av CVID	14
Prognose ved CVID	15
Diskusjon	15
Konklusjon	17
Referanseliste	17

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency in children

Background. Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency that shows considerable heterogeneity. Despite increased knowledge of the genetics of primary immunodeficiencies, the etiology of CVID remains largely unknown. CVID is the second most common primary immunodeficiency disorder after selective IgA deficiency (sIgAD). The majority of the patients presents with symptoms in early adulthood, but a minority of the patients presents with symptoms during childhood.

Objective. To study the literature about CVID in children, focusing on clinical and immunological features and known genetic causes. This subgroup is considerably less elucidated in the literature than the adult CVID population.

Methods. The project is based on reviews in books and on original and review articles in medical journals. The primary search was performed in PubMed/Medline with the keyword "common variable immunodeficiency", with "pediatric", "children" etc. used as additional keywords. Also, MeSH terms were used to standardize the searches. Due to the limited amount of hits, the search could not be limited any further. The references were written into a Reference Manager database. The project is primarily depending on data obtained from six paediatric studies.

Results. The limited number of relevant studies and the low number of paediatric patients in these studies make conclusions somewhat difficult. The children received the CVID diagnosis around the age of 10 years, and the reported median diagnostic delay was a little less than 6 years. The paediatric studies showed no great difference between the sexes (58% males, 42% females, N=71). Only one gene mutation was reported in the studies, i.e. a ring chromosome 18. Developing CVID probably requires a combination of predisposing gene mutation and a trigger factor of unknown nature. The immunoglobulins varied considerably within and between the studies, although one study concluded that 29 of 32 children with CVID (91%) had significantly reduced serum levels of all immunoglobulin classes (IgG, IgA and IgM), and all 32 children had reduced serum IgG. All children with CVID had suffered from recurrent infections. Three studies (N=54) showed that 42 children (78%) had had pneumonia, 41 (76%) sinusitis and 37 (69%) otitis media. The frequency of allergies varied considerably between the studies, suggesting that different criteria have been used. One study showed that autoimmune diseases were present in 10 of 32 children with CVID (31%). The frequency of growth retardation also varied considerably between the studies (6-80%). All studies taken together showed growth retardation in 20 of 71 children (28%). Cancer is particularly reviewed in two studies. Lymphomas were dominating, and 8 of 42 children (19%) had malignancies. Bronchiectasis was altogether found in 30 of 87 children with CVID (34%), but the frequency varied from 12 to 90% between the studies. Several other disease associations were reported, but mostly as single cases. Splenomegaly was found in 20 of 42 children (48%) in two studies. One study (N=32) found enlarged lymph nodes (i.e. diameter >1 cm) locally in 15 children (47%) and diffusely in 10 children (31%). The same study found hepatomegaly in 9 children (28%). The treatment consists of immunoglobulin substitution therapy and antibiotic prophylaxis. The immunoglobulin substitution can be administered intravenously (IVIG) or subcutaneously (SCIG). One study (N=32) showed that 27 children (84%) received IVIG, while 3 children (9%) received SCIG. However, SCIG is gaining popularity. The long-term survival is considerably reduced for CVID patients at all ages, compared to the normal population. The prognosis depends upon the clinical phenotype.

Conclusion. CVID has been considerably less studied in children than in adults. The relevant reports are few, the number of patients described are small, and much of the findings reported are difficult to compare. It would be of considerable interest to perform a retrospective study on Norwegian paediatric CVID patients.

INNLEDNING

BAKGRUNN

Vanlig variabel immundefekt er en heterogen sykdomsgruppe som sorterer under primære immundefekter. På engelsk er betegnelsen common variable immunodeficiency, CVID. Tross en betydelig kunnskapsheving om genetiske forhold ved primære immundefekter, finnes det få kjente årsaksforhold bak CVID. CVID er den nest vanligste formen for primær immundefekt etter selektiv IgA-defekt (slgAD). Flertallet av pasientene debuterer med symptomer i tidlig voksenalder, men et mindretall pasienter debuterer i barneårene.

HENSIKT

Målet for denne oppgaven er å gjøre en litteraturstudie om CVID hos barn, med fokus på kliniske og immunologiske funn samt genetiske årsaksforhold. Denne undergruppen er vesentlig mindre belyst i litteraturen enn den voksne pasientgruppen.

METODE

Oppgaven baserer seg på oversiktsstoff i fagbøker og gjennomgang av kliniske studier og oversiktsartikler. Referanser fra relevante artikler ble også studert. Det ble primært søkt i PubMed/Medline med uttrykket "common variable immunodeficiency". Det ble brukt uttrykk som "pediatric", "paediatric", "childhood", "children", "hypogammaglobulinaemia", "hypogammaglobulinemia", "immune deficiency" og "CVID", blant annet i kombinasjoner og med innsnevring til å gjelde pediatrike pasienter. Det ble tilsvarende søkt ved hjelp av MeSH-uttrykk for å standardisere søkene. Det var ikke mulig å begrense søkene nevneverdig, da barnepopulasjonene med CVID er begrenset i omfang og litteraturmengden likeså. Litteraturen ble så ført inn i en database i Reference Manager 12, og ved gjennomgang ble det skrevet omfattende notater som bakgrunn for oppgaven. Oppgaven støtter seg primært til følgende artikler:

Artikkel	Utgangspunkt	N
Fasth 1982 (1)	Göteborg	10
Llobet et al 2002 (2)	Barcelona	16
Wang et al 2004 (3)	Taiwan	17
Ogershok et al 2006 (4)	Morgantown, WV	12
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	10
Urschel et al 2009 (6)	München	32

RESULTAT

IMMUNDEFEKTER

Immundefekter inndeles i primære og sekundære former (7). Mens sekundære immundefekter skyldes annen bakenforliggende sykdom eller immunsuppressiv behandling, skyldes primære immundefekter arvelige gendefekter, spontant oppståtte gendefekter, eller de opptrer som et ledd i sjeldne syndromer. Sekundære immundefekter er langt hyppigere enn primære immundefekter. Eksempler på sekundære immundefekter er følger av kjemoterapi ved kreftbehandling, immunsuppressiv behandling ved autoimmune sykdommer og transplantasjoner samt HIV-infeksjon med utvikling av AIDS.

Primære immundefekter omfatter omlag 150 sykdommer med over 120 assosierte genfeil og prevalens fra 1:500 til 1:500000 (8). De deles gjerne inn etter hvilke lymfocytter som er rammet (7). Vi har rene B-celledefekter, som involverer antistoffproduksjonen, rene T-celledefekter samt kombinerte defekter, som involverer både B- og T-celler. Her er det flytende overganger. Utover dette finnes blant annet komplement-

defekter, fagocyttdfekter og immundefekter med innslag av lymfoproliferasjon (7), men disse omtales ikke videre her. Primær immundefekt kan også spille en vesentlig rolle i andre sykdommer og syndromer, eksempelvis 'Wiskott-Aldrich' syndrom, ataxia-teleangiektasia og 22q11.2-delesjonssyndromet (herunder DiGeorges syndrom) (7).

De fleste formene manifesterer seg allerede i første leveår ettersom maternelt immunglobulin G (IgG) forsvinner. Primære immundefekter oppdages i allmennpraksis gjerne ved at pasienten har gjentatte infeksjoner, oftest i luftveiene og gastrointestinalkanalen, eller ved at man tilfeldig måler lave verdier av immunglobuliner. Ved hjelp av flowcytometri kan man kvantitere $CD4^+$ og $CD8^+$ T-celler, B-celler, NK-celler, granulocytter og monocytter. Det går an å teste T- og B-cellers proliferasjonsevne in vitro ved hjelp av mitogener. Slike tester er vanskelige å standardisere.

FORBIGÅENDE HYPOGAMMAGLOBULINEMI HOS SPEBARN

Det finnes en forbigående hypogammaglobulinemi hos spebarn, hvor barnets egenproduksjon av immunglobuliner kommer sent igang, og barnet kan gå opptil et par år med svært lave serumkonsentrasjoner av både IgG og IgA før nivåene normaliserer seg (7;9). Normalt vil Ig nå sitt bunnivå ved 6-månedersalderen med total-Ig <2 g/l. Dette antas å skyldes forlengelse av den fysiologiske hypogammaglobulinemi i spebarnsalderen. De lave Ig-nivåene forblir lave gjennom første leveår, og øker spontant til normale alderstypiske nivåer vanligvis ved 2- til 4-årsalderen. Det er å anse som en normal fysiologisk variant og ikke en primær immundefekt, men tilstanden kan først diagnostiseres i etterkant, da primære immundefekter kan ha et lignende forløp i begynnelsen. I en studie med uklassifisert hypogammaglobulinemi i tidlig barndom rettet abnormalitetene i immunglobulinene seg spontant hos knapt halvparten av barna (10).

B-CELLEDEFEKTER OG KOMBINERTE DEFEKTER

Plasmaceller produserer antistoffer som kan gjenkjenne og binde seg til patogene mikrober og drepe disse ved aktivering av komplementsystemet og/eller fagocytterende celler. I tillegg kan de nøytralisere toksiner utskilt av patogener. B-celledefektene eller antistoffdefektene skyldes primært utviklingsfeil hos B-cellene. Ved kombinerte defekter svikter samarbeidet mellom B- og T-celler, hvor B-celler ikke mottar tilstrekkelige signaler fra T-celler (9). Denne typen defekter gir en økt tendens til infeksjoner med ekstracellulære bakterier, blant disse ofte innkapslede bakterier, fordi disse patogenene motstår fagocyttering. Merking av bakteriene med antistoffer og/eller komplement er nødvendig for å omgå dette.

Blant de viktigste B-celledefektene finner vi X-bundet agammaglobulinemi (XLA, Brutons agammaglobulinemi), hyper-IgM-syndrom (type 2-5), CVID, sIgAD og IgG-subklassedefekt (7). Rene T-celledefekter er langt sjeldnere, og omfatter eksempelvis $CD4^+$ -defekt, hvor HIV-infeksjon med utvikling mot AIDS må utelukkes. Blant de viktigste kombinerte defektene finner vi hyper-IgM-syndrom (type 1), alvorlig kombinert immundefekt (SCID, severe combined immunodeficiency), adenosin deaminase-mangel (ADA-mangel) og HLA klasse II-mangel.

X-BUNDET AGAMMAGLOBULINEMI (XLA)

XLA manifesterer seg i løpet av første leveår når maternelt IgG er borte, og prevalensen er 1 pr. 100.000 guttebarn (7). Disse har en mutasjon i genet for Btk (Brutons tyrosinkinase) på kromosom Xq22 (9). Btk er en intracytoplasmatisk kinase som er avgjørende for utviklingen av B-celler. Den viktigste følgen av genfeilen er stopp i B-celleutviklingen på pre-B-cellestadiet. Pasienten har derfor normalt antall pre-B-celler, men mangler modne B-celler. Pasientene får gjerne infeksjoner med *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* og *Pseudomonas*. Overfor disse organismene er antistoff et viktig opsonin, dvs. en substans som beforder fagocyttering. Det er sjelden problemer fra gastrointestinaltraktus. Pasienter med XLA er også mottagelige for enkelte virale infeksjoner.

HYPER-IGM-SYNDROM

Hyper-IgM-syndrom har vanligvis normalt eller høyt nivå av IgM i serum, men mangler andre Ig-klasser (7;9). B-cellene uttrykker bare IgM og IgD, og er ikke i stand til å gjennomgå et klasseskifte til IgG, IgA og IgE, og de har manglende hukommelsesrespons. Her finnes flere under typer. Hyper-IgM-syndrom som sådan er ofte klassifisert som B-celledefekt, selv om defekten er i et T-celleassosiert protein, men omtales iblant som en kombinert immundefekt (9). Det skyldes at type 1 er en X-bundet recessiv kombinert defekt med svikt også i T-cellefunksjonen, og utgjør ca. 70% av tilfellene. Type 2-5 er B-celledefekter.

Type 1 er en mutasjon i genet for CD40-liganden på kromosom X. For at B-cellene skal gjennomføre klasseskifte av immunglobuliner, kreves både påvirkning fra cytokiner og stimulering ved kobling av CD40-ligander på T-celler mot CD40 på B-celler. Når CD40-liganden er defekt som følge av mutasjon, klarer B-cellene bare å lage IgM og IgD.

Det finnes også autosomale recessive former for hyper-IgM-syndrom, blant annet defekt i CD40 på B-celler, signalmolekyler og transkripsjonsfaktorer, herunder NF- κ B (nuclear factor κ B), samt defekt i påfølgende enzymer som er nødvendige for Ig-klasseskifte, for eksempel AID (activation-induced cytidine deaminase) og UNG (uracil DNA-glycosylase). Disse formene er B-celledefekter og ikke kombinerte immundefekter.

SELEKTIV IGA-DEFEKT (SIGAD)

SigAD er den hyppigste primære immundefekten, hvor kriteriet er serum-IgA (s-IgA) $\leq 0,05$ g/l hos voksne, mens nivåene av IgM og IgG er normale (9). En samtidig lav IgG₂, også i barndommen, er en sterk indikator for immundefekt. Inntil 1/3 har økt total-IgG, særlig IgG₁ og IgG₃. Det er nesten alltid ledsagende mangel på sekretorisk IgA. Hos små barn er en spyttprøve tilstrekkelig for vurdering av IgA-status, så man unngår stikk, skjønt slik spyttprøve gjøres ikke i Norge. Tilstanden har en prevalens på ca. 1 pr. 500-700 nordeuropeere, men det er stor variasjon mellom ulike etniske grupper. Flertallet er asymptomatiske og forblir udiagnostiserte, mens resten har økt hyppighet av gjentatte bakterielle luftveisinfeksjoner. Tilstanden er også forbundet med IgG₂-subklassedefekt, matallergi, cøliaki, Downs syndrom (11), vitiligo og autoimmun hypothyreose (12). Ved den komplette formen mangler både IgA₁ og IgA₂, som er de to subclassene av IgA, og noen av disse pasientene har anti-IgA-antistoffer (9). Årsaken er ukjent. I noen familier har enkelte familiemedlemmer sigAD, mens en annen har CVID. En sjelden gang går sigAD over til å bli en CVID. Den molekylære årsakssammenhengen er ikke kartlagt hos de fleste pasientene.

IGG-SUBKLASSEDEFEKT

IgG-subklassedefekt opptrer når nivået av antistoffer i en eller flere av de fire IgG-subklassene er selektivt redusert, mens total-IgG er normalt eller bare litt lavt (9). Isolerte IgG-subklassedefekter er ofte asymptomatiske; likevel kan noen sykdomsassociasjoner ses, og subklassedefekt kan en sjelden gang ses som ledd i andre immundefekttilstander. IgG₁ utgjør den største andelen av total-IgG, og IgG₁-defekt gjenspeiles gjerne som hypogammaglobulinemi. IgG₂-defekt er den hyppigste IgG-subklassedefekten, og kan være forbundet med sigAD, ataxia-teleangiektasia samt lav evne til å produsere antistoffer mot polysakkarid-antigener. IgG₃-defekt kan også være forbundet med gjentatte infeksjoner. IgG₄-defekt antas å være av liten klinisk betydning.

ALVORLIG KOMBINERT IMMUNDEFEKT (SCID)

SCID er en kombinert immundefekt som opptrer i to former, en X-bundet recessiv form og en autosomal recessiv form (7). Fellesnevneren er mangel på signaloverføring fra flere lymfokinreseptorer. Ved den X-bundne formen er det genfeil i interleukinreseptor γ -kjeden, som inngår i reseptorer for en rekke interleukiner. Pasientene med denne formen kan ha et ganske normalt antall B-celler. Ved den autosomale formen kan det være genfeil i genet for kinasen JAK3 som er en del av signaloverføringen fra cytokinreseptorer i lymfocytmembranen og inn til cellekjernen. Pasientene med denne formen har som regel redusert antall B-celler. En

variant er SCID-pasienter med Omenns syndrom med defekter i RAG-genene, som mangler både B- og T-celler, men ikke NK-celler.

ADA-MANGEL

Denne kombinerte defekten går i autosomal recessiv arv og består i mangel på enzymet adenosin deaminase, hvor toksiske metabolitter hope seg opp i lymfocytene (7). Barnet vil få en gradvis forverrende lymfocytopeni.

HLA KLASSE II-MANGEL

Dette er en kombinert defekt og en heterogen sykdomsgruppe med manglende transkripsjon av HLA klasse II-gener. Pasientene har lavt antall CD4⁺ celler, trolig på grunn av sviktende positiv seleksjon av CD4⁺ celler i thymus. Immunglobulinene er også lave, da CD4⁺ T-celler har en viktig rolle i samarbeidet mellom B- og T-celler.

CVID

CVID er en heterogen sykdomsgruppe blant pasienter med hypogammaglobulinemi av ulik etiologi der andre B-celledefekter er ekskludert. Tilstanden kan utvikle seg etter en innledende periode med normal immunfunksjon, men tidsrommet før sykdomsdebuten er bare dokumentert i få tilfeller.

EPIDEMIOLOGI

Totalprevalensen for CVID er 1 pr. 10.000-100.000, og det er jevn kjønnsfordeling (13). CVID kan utvikle seg hos barn, men de fleste pasientene får symptomer som voksne. En studie antyder en bifasisk distribusjon med insidenstopper ved aldersgruppene 1-5 år og 16-20 år (14).

Det er begrenset med data for alder ved symptomdebut og alder ved diagnosetidspunkt for barn med CVID. Nedenstående tabell viser median og IQR (25%- og 75%-persentiler) som er oppgitt i noen relevante studier som omfatter barn med CVID:

	Utgangspunkt	Alder (år) ved symptomdebut	Alder (år) ved diagnosetidspunkt	Diagnoseforsinkelse (år)	Gutter	Jenter	N
Fasth 1982 (1)	Göteborg	2 (1,5-14)	4 (1,5-15)		7 (tabell) 5 (tekst)	3 (tabell) 5 (tekst)	10
Llobet et al 2002 (2)	Barcelona		8,5 (gj.snitt)	3,75 (gj.snitt)	11 (69%)	5 (31%)	16
Wang et al 2004 (3)	Taiwan		5		12 (71%)	5 (29%)	17
Ogershok et al 2006 (4)	Morgantown, WV	8,0 (5,5-10,5)			8 (67%)	4 (33%)	12
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	4,0 (0,8-6,2)	9,4 (6,7-11,3)	5,7 (2,8-8,0)	6 (60%)	4 (40%)	10
Urschel et al 2009 (6)	München		10,4 (6,9-14,5)	5,8	15 (47%)	17 (53%)	32
SUM (Fasth 1982 (1) utelatt pga. uoverensstemmelse i tall)					52 (58%)	35 (42%)	87

Urschel et al (6) omfatter nordeuropeiske kaukasiere, som trolig er ganske like den etnisk norske populasjonen. Her er medianalder ved diagnosetidspunkt 10,4 år (IQR 6,9-14,5 år).

Den første nasjonale epidemiologiske oversikten over primære immundefekter i Norge ble publisert i 2000 med 372 pasienter (15), hvor totalprevalensen for primær immundefekt var 6,82 pr. 100000 innbyggere, og av disse hadde 50,8% B-celledefekt. I studien er 3 av 38 CVID-pasienter barn.

For både voksne og barn er det viktig å utelukke en del sykdommer før man stiller diagnosen CVID, herunder XLA, kjønnsbundet lymfoproliferativ sykdom eller hyper-IgM-syndrom samt andre årsaker til hypogamma-

globulinemi, for eksempel hypogammaglobulinemi forbundet med thymom eller sekundært til immunglobulin-tap i gastrointestinaltraktus eller nyrer.

ARV

Sykdommene slgAD, IgA-defekt kombinert med IgG₂- og IgG₄-defekt, samt CVID later til å ha en felles genetisk bakgrunn, og kan derfor være beslektede sykdommer som gis uttrykk i ulike nyanser av en felles underliggende defekt (13). Denne erkjennelsen er viktig, ikke bare for forståelsen av disse sykdommene og utviklingen av en korrekt sykdomsinndeling, men også for å kartlegge sykdomsgenene. For at slgAD og CVID skal debutere, kreves antagelig en kombinasjon av predisponerende genfeil og en triggerfaktor, hvis natur er ukjent.

Det forekommer både sporadiske og arvelige former, som autosomal recessiv, autosomal dominant og kjønnsbundet arv (7). I omlag 20% av tilfellene opptre både slgAD og CVID i samme familie, oftest CVID hos foreldrene og slgAD hos barna (13). Disse familiære eksemplene kan tyde på en autosomal arvegang med begrenset gjennomslagskraft. I sjeldne tilfeller utvikler slgAD seg til CVID. De fleste genfeilene som bidrar til CVID er ukjente. Urschel et al (6) fant at 2 av 32 barn (6%) med CVID hadde en familiehistorie, hvorav én med CVID og én med slgAD. Llobet et al (2) fant at 5 av 16 barn (31%) hadde nære slektninger med andre immun-defekter.

På kromosom 18 er delesjoner på kort arm, lang arm eller ringkromosom 18 forbundet med IgA-defekt (16). 18p-delesjon medfører mangel av IgG₂ og IgG₄, en klinisk fenotype av CVID (17). Ogershok et al (4) påviste ringkromosom 18 hos 1 av 12 barn med CVID. Utover dette ble det ikke påvist eller omtalt genfeil i gjennom-gåtte studier av barn med CVID (1-6).

Funn av immunglobulindefekt hos bare en av to monozygote tvillinger kan tyde på en miljømessig, muligens infeksjons, agens som utløserfaktor (18-20).

Noen voksne CVID-pasienter har en genfeil som koder for ICOS (inducible co-stimulator) på aktiverte T-celler, som er nødvendig for sen B-celledifferensiering, klasseskifte og dannelse av hukommelses-B-celler (13;21). Disse pasientene har normalt antall T-celler og normal T-cellefunksjon, men har lavt antall naive B-celler og hukommelses-B-celler. Bare en mindretall av CVID-pasientene har imidlertid en ICOS-mutasjon, og alle pasienter med ICOS-genfeil som er beskrevet til nå, viser den samme genetiske endringen.

Gener på kromosom 5 er foreslått å være involvert i sykdomsprosessen hos enkelte voksne CVID-pasienter (22); det samme gjelder mutasjon i LRRC8-genet på kromosom 9 (23).

TACI (transmembrane activator and calcium-mobilizing ligand interactor) og BAFF-R (B cell activating factor-reseptor) er tumornekrosefaktor-lignende (TNF-lignende) reseptorer som er knyttet mot ligandene BAFF (B-cell activating factor), BCMA (B-cell maturation antigen) og APRIL (a proliferation-inducing ligand), som er involvert i modning og utvikling av B-celler. Det er påvist feil i klasseskifte for immunglobuliner hos mus som mangler henholdsvis APRIL (24) og BAFF (25), og hos voksne CVID-pasienter er det mulig at lignende genfeil kan være involvert i sykdomsutviklingen. Mutasjoner er beskrevet for genene TACI (26;27) og BAFF-R (13), og er vist å være forbundet med en fenotype av CVID. Mutasjoner i TACI-genet kan utgjøre opptil 10% av alle voksne CVID-pasienter, mens mutasjoner i BAFF-R-genet virker å være langt sjeldnere. TACI er også kjent under betegnelsen TNFRSF13B (tumor necrosis factor receptor super family member 13B).

CD19-molekylet uttrykkes på B-celler, og er det tidligste av B-linjespesifikke antigener. I noe litteratur har det vært angitt at også follikulære dendritiske celler uttrykker CD19 (13), men en studie om fenotyping av follikulære dendritiske celler avviser dette (28). CD19 er gjerne på celleoverflaten av B-cellene sammen med CD21, CD81 og CD225, samt B-cellereseptorkompleks (BCR-kompleks). CD19 bidrar til å senke terskelen for antigenmediert signalering. CD19-mutasjon hos voksne CVID-pasienter er beskrevet i to uavhengige familier, og er trolig en sjelden årsak til CVID (13).

En norsk studie (29) antyder at økt interaksjon mellom CX3CL1 (Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1) og CX3CR1 (Chemokine (C-X3-C motif) reseptor 1) i fraktalkinsystemet kan bidra til den inflammatoriske fenotypen hos subgrupper av voksne CVID-pasienter.

Det finnes dyremodeller for IgA-defekt hos hunder og fjærkre, men ingen gnagermodell er tilgjengelig (13). Hos familier med opphopning av primære immundefekter er det aktuelt med fosterdiagnostikk og genetisk veiledning.

IMMUNOLOGISKE FUNN

IMMUNGLOBULINER

CVID-pasienter har lave nivåer av immunglobuliner i serum, især IgG og IgA. S-IgG er lav, vanligvis <3 g/l, som er foreslått som øvre grense for voksne CVID-pasienter (9). S-IgA er gjerne <0,10 g/l, og er ofte ikke målbart. Llobet et al (2) (N=16) fant upåviselig IgA hos 5 barn (31%) og meget lave IgA-verdier hos 6 barn (38%). Omlag halvparten av CVID-pasientene har lav IgM (13). Llobet et al (2) fant normal eller lett nedsatt IgM hos barn med CVID. Antistofftitre er lave/fraværende mot proteinantigener (for eksempel tetanus og difteri) og polysakkarid-antigener (for eksempel pneumokokker) (9). Anti-IgA-antistoffer er en typisk markør for sIgAD og for CVID med IgA-mangel, og ses ikke hos individer med normale IgA-nivåer.

Referanseverdiene for immunglobuliner varierer betydelig i barndommen, og verdiene i nedenstående tabell over immunglobuliner hos barn med CVID er ikke aldersjustert. Tabellen sier således noe om forventede verdier hos barn med CVID som sådan, men ikke hvordan verdiene fordelte seg i forhold til alderen til de samme pasientene. Tabellen under viser median (IQR (interkvartilspredning, dvs. 25-75% percentil) i parentes) for immunglobuliner hos barn med CVID:

	Utgangspunkt	N	IgA	IgM	IgG
Wang et al 2004 (3)	Taiwan	17	0,31 g/l *	1,00 g/l *	3,12 g/l *
Ogershok et al 2006 (4)	Morgantown, WV	12	<7 IU/ml **	30,5 IU/ml **	273 IU/ml **
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	10	0,125 g/l (0,05-0,30)	0,325 g/l (0,17-1,17)	3,835 g/l (2,39-5,74)
Urschel et al 2009 (6)	München	32	0,078 g/l (0,063-0,1545)	0,25 g/l (0,10-0,40)	1,70 g/l (0,839-3,225)

* Merk at Wang et al (3) har benyttet gjennomsnitt og ikke median.

** Merk at Ogershok et al (4) har benyttet IU/ml i stedet for det vanligere brukte g/l (30).

Urschel et al (6) (N=32) har funnet at alle barna med CVID presenterte med IgG under 2 standardavvik i forhold til aldersrelaterte referanseverdier. IgM var normalt hos 2 (6%) og lavt hos 30 (94%). IgA var normalt hos 1 (3%) og under deteksjonsgrensen på 0,06 g/l hos 15 (47%). 29 av 32 barn (91%) hadde signifikant reduserte serumnivåer i alle Ig-klassene IgG, IgA og IgM.

LYMFOCYTTER

Antallet B-celler i perifert blod hos CVID-pasienter er normalt eller redusert, og cellene lar seg stimulere in vitro til å produsere antistoffer (7). Et stort antall overflatemarkører er analysert, men den diagnostiske verdien er foreløpig beskjedent (13). Barn med CVID skiller seg ikke ut; Llobet et al (2) (N=16) fant hos barn med CVID normale eller lave verdier for B-celler, som svingte mellom 4 og 29% av lymfocytene.

T-cellefunksjonen er påvirket i varierende grad; over halvparten av alle CVID-pasienter har redusert T-celle-respons (13). Alle CVID-pasienter kan ha lavt antall CD4⁺ T-celler eller lav lymfocytproliferasjon mot mitogener og antigener, men T-cellefunksjonen kan også være normal. In vitro-testing med mitogener som phytohem-agglutinin (PHA) har beskjedent diagnostisk verdi, og lar seg vanskelig standardisere (31), men kan hjelpe for å avgjøre graden av T-cellefunksjonen hos en del CVID-pasienter (13). Omlag 40% av alle CVID-pasienter har svekket T-cellefunksjon mot ett eller flere mitogener (32).

Tabellen nedenfor viser fordelingen av lymfocytter samt forekomst av manglende normale isohemagglutinin hos barn med CVID:

	CD3 ⁺ celler (T-celler)	CD4 ⁺ / CD3 ⁺ celler	CD8 ⁺ / CD3 ⁺ celler	CD4/ CD8 ratio	CD16 ⁺ celler (NK-celler)	CD19 ⁺ celler (B-celler)	Manglende isohem- agglutinin
Ogershok et al 2006 (4)	i.a.	<382/μl: 17% ^a (2 av 12)	>813/μl: 17% ^a (2 av 12)	<1: 17% ^a (2 av 12)	i.a.	i.a.	i.a.
Aydogan et al 2008 (5)	64% ^b (60-78) ^c	41% ^b (28-49) ^c	36% ^b (31-41) ^c	1,1 (1,1-1,3) ^c	i.a.	4,5% ^b (2,9-6,2) ^c	90% (9 av 10)
Urschel et al 2009 (6)	i.a.	41,2% ^b ± 10,9 ^d	26,5% ^b ± 8,5 ^d	i.a.	7,5% ^b ± 3,6 ^d	9,7% ^b ± 6,6 ^d	i.a.

i.a. = ikke angitt; ^a = prosentandel pasienter med celletall utenfor angitt verdi; ^b = prosentandel av alle lymfocytter; ^c = medianprosent, i parentes IQR (interkvartilspredning, dvs. 25-75% percentil); ^d = antas å være gjennomsnitt ± 2 standardavvik (ikke angitt i artikkelen).

DIFFERENSIALDIAGNOSER TIL CVID

Hos XLA-pasienter er CD19⁺ celler få eller fraværende (33), i motsetning til hos CVID-pasienter, og dette har diagnostisk verdi for å skille XLA fra CVID hos små gutter (13). Man kan også gjøre mutasjonsscreening av Btk-genet for differensialdiagnose mot XLA, men mutasjoner kan passere uten å oppdages (34;35). Infeksjonsspekteret er også litt ulikt (13): CVID-pasienter har mer ikke-bakterielle infeksjoner, ettersom en andel av pasientene har ledsagende T-celledefekt.

Skillet mellom CVID og hyper-IgM-syndrom kan gjøres på bakgrunn av kjønn, ettersom hyper-IgM-syndrom i flertallet av tilfellene har et kjønnsbundet arvemønster (13), og IgM-nivå kan gi en pekepinn, men sykdommene kan være vanskelige å skille. Infeksjonsspektrene er også litt ulike. Rett diagnose stilles ved mutasjonsscreening.

Kjønnsbundet lymfoproliferativ sykdom (XLP) er en primær immunsvikt forårsaket av defekt i genet SH2D1A (13). Sykdommen er preget av alvorlig, ofte fatal, infeksjøs mononukleose, lymfomer og immunglobulinmangler. Selv om typiske tilfeller lett kan skilles fra CVID-pasienter, kan det oppstå problemer i differensialdiagnostiseringen, og man kan vurdere å sekvensere SH2D1A-genet.

WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinemi, immundefekt, myelokateksi) er en mulig differensialdiagnose til CVID. Årsaken til WHIM-syndrom er trunkerte mutasjoner i cytoplasmadelen av den G-proteinkoblede kjemokinreseptoren CXCR4 på kromosom 2q21 (36). Myelokateksien innebærer at myeloide celler ikke klarer å forlate benmargen, noe som medfører neutropeni.

Man må også utelukke en sekundær immunsvikt på bakgrunn av en proteintapende tilstand. Disse har lav s-albumin eller generell hypoproteinemi (8).

SYKDOMSSPEKTRUM VED CVID

Sykdomsspekteret ved CVID hos barn er vidt, men denne pasientgruppen er mindre studert enn den voksne populasjonen.

Barn med CVID er utsatt for

- gjentatte infeksjoner, særlig i luftveiene;
- allergi og allergilignende symptomer;
- autoimmune sykdommer;
- forstyrrelser i vekst og utvikling;

- hematologiske og onkologiske sykdommer, særlig lymfomer;
- bronkiektasier;
- enkelte andre tilstander.

Quinti et al (37), som har studert både voksne og barn med CVID, fant at 8,6% av pasientene var asymptomatiske ved siste kontrolltime, og her var det ikke forskjell mellom voksne og barn.

INFEKSJONER

CVID-pasienter har særlig luftveisinfeksjoner og gastrointestinale infeksjoner (13). Alvorlighetsgraden gjenspeiler graden av immundysfunksjon.

CVID-pasienter debuterer typisk med gjentatte purulente luftveisinfeksjoner og eventuelt gastrointestinale infeksjoner (38). 20% har hatt gjentatte herpesinfeksjoner. Alvorlige enterovirusinfeksjoner kan også medføre meningoencefalitt. Pasientene er utsatte for å utvikle vedvarende diaré som skyldes *Giardia lamblia*.

Forstørrede lymfeknuter og splenomegali ses hos opptil halvparten av alle CVID-pasientene, i motsetning til hos XLA-pasienter, og kan reflektere vedvarende lavgradlig infeksjon (39). Imidlertid fant Quinti et al (37) at det er en lavere prevalens av splenomegali hos barn sammenlignet med voksne under oppfølging. Det finnes et bredt spektrum av infeksjoner ved både sIgAD og CVID. Her nevnes kort de viktigste.

Haemophilus influenzae er et vanlig luftveispatogen (13). Ved CVID medfører bakterien hyppig øvre luftveisinfeksjon. Voksne CVID-pasienter kan forbli kolonisert i årevis med samme bakteriestamme tross tilsynelatende adekvat behandling med antibiotika og immunglobulinsubstitusjon (40). Det er uklart hvorfor bakterien ikke saneres skikkelig med antibiotika, men intracellulær vekst kan opptre i kryptceller i adenoider og tonsiller. Llobet et al (2) fant at hyppigste luftveisagens hos barn med CVID var *Haemophilus influenzae*, fulgt av *Streptococcus pneumoniae*.

Moraxella catharralis og *Streptococcus pneumoniae* er henholdsvis nest og tredje hyppigste patogen hos voksne CVID-pasienter, og begge medfører øvre luftveisinfeksjon (13). Tidligere er alvorlige komplikasjoner som bronkiektasier, lungefibrose og lungesvikt omtalt, men økt viten om immundefekter, tidlig diagnose og rask igangsetting av antibiotikabehandling og immunglobulinsubstitusjon har medført lavere forekomst av slike alvorlige luftveiskompplikasjoner (14;41).

Mycoplasma pneumoniae er en vanlig årsak til infeksjoner hos normale individer og voksne pasienter med immundefekter (13). Et par tilleggsstammer, *Mycoplasma hominis* og *Ureaplasma urealyticum*, bidrar til en del infeksjoner, særlig i urogenitalregionen. Bakteriene er hver for seg isolert fra synovialvæsken til voksne pasienter med akutt artritt, og kan tenkes å ha en rolle ved kronisk artritt. Ved hypogammaglobulinemi er pasientene mottagelige for systemiske mycoplasmainfeksjoner, men diagnosen kan forsinkes av den snikende sykdomsmanifestasjonen.

Blant barn med CVID har alle hatt gjentatte infeksjoner. Tre studier har sett på otitis media, sinusitt og pneumoni hos barn med CVID, og verdiene er listet i tabellen under:

	Utgangspunkt	N	Otitis media	Sinusitt	Pneumoni
Ogershok et al 2006 (4)	Morgantown, WV	12	8 (67%)	9 (75%)	7 (58%)
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	10	7 (70%)	7 (70%)	10 (100%)
Urschel et al 2009 (6)	München	32	22 (69%)	25 (78%)	25 (78%)
SUM		54	37 (69%)	41 (76%)	42 (78%)

I disse studiene hadde samlet 78% hatt pneumoni, 76% sinusitt og 69% otitis media. Urschel et al (6) hadde videre sett på flere infeksjonssykdommer, og blant de 32 barnepasientene hadde man følgende tilstander:

Bronkitt	28	(88%)
Soppinfeksjon (inkl. i huden)	15	(47%)
Gastrointestinal infeksjon	10	(34%)
Meningitt	8	(25%)
Hudinfeksjon	7	(22%)
Sepsis påvist ved blodkultur	5	(16%)
Pyelonefritt	5	(16%)
Parasittinfeksjon	5	(16%)
Mastoiditt	3	(9%)
Konjunktivitt	3	(9%)
Oral/dental infeksjon	3	(9%)
Bløtvevsinfeksjon	2	(6%)

Utover dette var det enkeltvis barn med CVID som hadde septisk artritt, pleuraempyem, submandibulær abscess og periorbital cellulitt. Ogershok et al (4) fant at 3 av 12 barn med CVID (25%) hadde kronisk diaré som følge av *Giardia lamblia*/Salmonella. Llobet et al (2) rapporterer også om *Giardia lamblia* hos barn med CVID, uten å opplyse om andeler.

ALLERGI ELLER ALLERGILIGNENDE SYMPTOMER

Urschel et al (6) fant at 12 av 32 barn med CVID (38%) hadde allergi, mens Wang et al fant at 13 av 17 barn (76%) hadde allergi. Llobet et al (2) fant at 7 av 16 barn (44%) hadde astma, og Ogershok et al (4) fant at 10 av 12 barn (83%) hadde astma, i motsetning til Urschel et al (6) hvor kun 1 av 32 barn (3%) fikk påvist astma. Urschel et al (6) fant utover dette at 6 barn (19%) hadde matintoleranse med utslett eller dyspné, 4 barn (13%) eksem, 2 barn (6%) elveblest, og 2 barn (6%) serøs rhinitt. Llobet et al (2) (N=16) fant atopisk eksem hos 2 barn (13%), medikamentallergi hos 1 barn (6%) og anafylaksi hos 1 barn (6%).

AUTOIMMUNE SYKDOMMER

En lang rekke autoimmune sykdommer kan være forbundet med IgAD og CVID (9): Systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artritt (RA), Sjögrens syndrom, dermatomyositt, tyreoiditt, cøliaki, insulinavhengig diabetes mellitus (DM type I), pernisiøs anemi, Addisons sykdom, idiopatisk trombocytopenia purpura (ITP) og autoimmun hemolytisk anemi (AIHA). Dette står i sterk kontrast til XLA, hvor autoimmunitet er sjelden.

Anti-IgA-antistoffer er et vanlig funn; opptil 60% av alle CVID-pasienter har målbare titre ved IgAD eller CVID (9). Det kan muligens skyldes en autoimmun reaksjon mot IgA (42), opptre som følge av immunisering etter eksponering mot blodprodukter som inneholder IgA (43;44), eller opptre som følge av immunisering etter introduksjon av IgA-epitoplignende matprodukter (13). Disse antistoffene er vanligvis av type IgG, særlig IgG₁ og IgG₄ (45), men type IgM kan også være tilstede (46). Unntaksvis kan også IgE-klassen gi opphav til alvorlige anafylaktiske reaksjoner ved injeksjon/infusjon av blodprodukter som inneholder IgA (47;48).

Urschel et al (6) fant at 10 av 32 barn med CVID (31%) hadde autoimmune tilstander. Blant enkeltpasienter er det funnet autoimmun trombocytopenia purpura, hemolytisk anemi, juvenil reumatoid artritt, vaskulitt, cøliaki, diabetes mellitus, vitiligo og psoriasis. Aydogan et al (5) fant at 6 av 10 barn med CVID (60%) hadde malabsorpsjon, mens 3 av 10 barn (30%) hadde ulcerøs colitt.

Inflammatorisk tarmsykdom er bedre kjent under sin engelske betegnelse, inflammatory bowel disease (IBD), som blant annet omfatter Crohns sykdom og ulcerøs colitt. Dette er beskrevet hos noen voksne CVID-pasienter, men noen assosiasjon er ikke blitt bekreftet grunnet mangel på store pasientpopulasjoner (13).

FORSTYRRELSER I VEKST OG UTVIKLING

Vekstsvikt forekommer blant barn med CVID:

	Utgangspunkt	N	Vekstsvikt	Veksthormon-mangel
Wang et al 2004 (3)	Taiwan	17	1 (6%)	
Ogershok et al 2006 (4)	Morgantown, WV	12	2 (17%)	
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	10	8 (80%)	3 (30%)
Urschel et al 2009 (6)	München	32	9 (28%)	
SUM		71	20 (28%)	

Samlet viser studiene at 20 av 71 barn (28%) med CVID opplever vekstsvikt, herunder failure-to-thrive (FTT). Vekstsvikt er ikke definert i studiene.

HEMATOLOGISKE OG ONKOLOGISKE SYKDOMMER

Økt hyppighet av kreft, særlig malignt lymfom, er beskrevet hos pasienter med primære immundefekter, men det er få studier som følger pasienter over tid og sammenligner kreftinsidens mot en kontrollgruppe for vurdering av relativ risiko. Det er anslått 23 ganger økt relativ risiko for malignt lymfom og 50 ganger økt relativ risiko for ventrikkeltkreft blant 377 pasienter i alle aldre med hypogammaglobulinemi, primært CVID, fulgt i 10 år (49). En annen studie viser over 100 ganger økt relativ risiko for lymfom blant CVID-pasienter i alle aldre fulgt i 13 år (50). En studie over 20 år viser ingen økt risiko for malignitet hos et stort antall pasienter med slgAD i alle aldre, men litt økt insidens av malignt lymfom og ventrikkeltkreft hos CVID-pasienter i alle aldre (51). Lymfomutvikling kan ha sammenheng med Epstein Barr-virusinfeksjon, defekt i immunregulering og/eller genetisk instabilitet (13). Ventrikkeltkreften kan ha sammenheng med redusert immunrespons mot *Helicobacter pylori*. Tabellen under viser forekomsten av malignitet ved to studier av barn med CVID:

	Utgangspunkt	N	Malig-nitet	Hodgkins lymfom	Non-Hodgkins lymfom	Burkitts lymfom	Wilms tumor
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	10	4 (40%)	1 (10%)	2 (20%)		1 (10%)
Urschel et al 2009 (6)	München	32	4 (13%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	
SUM		42	8 (19%)	3 (7%)	3 (7%)	1 (2%)	1 (2%)

Ogershok et al (4) (N=12) fant 1 barn med CVID (8%) med sarkom og 2 barn (17%) med neutropeni. Wang et al (3) (N=17) 2 barn (12%) med leukocytose, 4 barn (24%) med leukopeni og 3 barn (18%) med økt antall B-celler i perifert blod.

BRONKIEKTASIER

Tabellen under viser forekomsten av bronkiektasier hos barn med CVID:

	Utgangspunkt	N	Bronkiektasier
Llobet et al 2002 (2)	Barcelona	16	5 (31%)
Wang et al 2004 (3)	Taiwan	17	2 (12%)
Ogershok et al 2006 (4)	Morgantown, WV	12	3 (25%)
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	10	9 (90%), hvorav: - 6 multilobære - 3 lobære
Urschel et al 2009 (6)	München	32	11 (34%), hvorav: - alle med gjentatt/kronisk bronkitt - 10 med gjentatt pneumoni
SUM		87	30 (34%)

ANDRE TILSTANDER

I studier som omfattet barn med CVID (3-6), ble det også funnet enkeltpasienter med Bells parese, terminal nyresykdom, kronisk glomerulonefritt og neonatal behandling med fototerapi. Ogershok et al (4) (N=12) fant 3 barn (25%) med hypothyreose.

KIRURGI

Urschel et al (6) har studert hvilke kirurgiske inngrep barn med CVID har gjennomgått før diagnosen CVID ble stilt. Det omfatter (N=32):

Adenoidektomi	16	(50%)
Tonsillektomi	8	(25%)
Eksisjon av mistenkelige lymfeknuter	7	(22%)
Parasentese av trommehinne	6	(19%)
Eksisjon av lungelapper	4	(13%)
Nasal sinusfenestrasjon	3	(9%)
Mastoidektomi	2	(6%)
Operasjon av gastrointestinale fistler	2	(6%)
Splenektomi	1	(3%)

FUNN VED KLINISK UNDERSØKELSE

To studier har studert kliniske funn hos barn med CVID:

	Utgangspunkt	N	Forstørrede lymfeknuter	Splenomegali	Hepatomegali
Aydogan et al 2008 (5)	Istanbul	10	3 (30%)	6 (60%)	
Urschel et al 2009 (6)	München	32	Ø > 1 cm: 15 lokalt (47%) 10 diffust (31%)	14 (44%)	9 (28%)
SUM		42		20 (48%)	

FUNN VED CT THORAX

Aydogan et al (5) (N=10) har spesifikt studert funn ved høyoppløselig CT thorax hos barn med CVID:

Bronkiektasier	9	(90%)
Forstørrede lymfeknuter i hilus	4	(40%)
Noduli	3	(30%)
Emfysem	2	(20%)
Atelektaser	2	(20%)
Mosaikkmønster	1	(10%)
Fibrøse forandringer	1	(10%)

BEHANDLING AV CVID

Rådende behandling ved immundefekter med lave nivåer av IgG, herunder CVID, er substitusjonsbehandling med IgG og antibiotikaproylaks (13). IgG-dosene har økt gradvis, og nå brukes en anbefalt ukedose på 0,10-0,15 g/kg kroppsvekt, men dette må dosejusteres individuelt på bakgrunn av serumnivåer og infeksjonstendens.

Subkutan infusjon av IgG (SCiG) har i løpet av 1990-tallet fått økende anvendelse (13;52). Det kan brukes som hjemmebehandling også hos pasienter med tidligere historie om bivirkninger, krever ingen tilstedeværelse av en trenet assistent, har ganske lav insidens av bivirkninger, og er betydelig rimeligere enn hjemmebehandling med intravenøs infusjon av IgG (IVIg) (53).

Abrahamsen et al (54) har studert SCiG-behandling hos barn med primære immundefekter (N=8). Her oppnådde man IgG mellom 5,2 og 9,6 g/l (median 7). Hjemmebehandling ble vanligvis utført av en av foreldrene, men to eldre barn administrerte infusjonene selv. De fleste foreldrene og også eldre barn var trygge på å utføre infusjonsprosedyren hjemme uten helsepersonell tilstede. Det ble rapportert hyppige kortvarige lokale

bieffekter som hevelse og rødme på infusjonsstedet, men ikke smerte eller systemreaksjoner etter infusjonene. SCIG foretrekkes derfor som profylakse hos CVID-pasienter, også barn, fremfor IVIG.

Registrerte gammaglobulinpreparater i Norge til intramuskulær og subkutan administrasjon er Gammanorm® "Octapharma" og Subcuvia® "Baxter", og fås på blå resept ved immunsvikt (55). For intravenøs administrasjon finnes Kiovig® "Baxter" og Octagam® "Octapharma", og denne behandlingsformen skal være instituert av region-sykehus.

IVIG infunderes som en stor enkeltdose hver 3.-5. uke, som medfører en nadir av IgG i uken før neste infusjon (52). SCIG mottas minst ukentlig, og nadiren blir dermed mindre uttalt, og kan være 2-3 g/l høyere enn ved IVIG (56).

Urschel et al (6) (N=32) har sett på immunglobulinsubstitusjon hos barn med CVID. 27 (84%) mottok IVIG, 3 (9%) mottok SCIG, mens 2 barn (6%) mottok ikke immunglobuliner grunnet manglende compliance. Studien har ikke analysert bruk av antibiotikaprofylakse.

Wang et al (3) (N=17) har studert bivirkninger ved IVIG-behandling hos barn med CVID. 3 barn (18%) hadde bivirkninger, hvorav én med feber, én med hodepine og én med aseptisk meningitt.

Det finnes også andre tilnærminger til behandling av primære immundefekter, men dette er ikke etablert for CVID (7).

PROGNOSE VED CVID

20 års overlevelse for CVID-pasienter i alle aldre (N=248) er 64% for menn og 67% for kvinner mot henholdsvis 92% og 94%, som var den forventede overlevelsen i USA basert på dødsstatistikken for 1990 for personer med samme alders- og kjønnsfordeling (32). Økt mortalitet er forbundet med lavere IgG, dårligere T-cellerespons mot phytohemagglutinin og særlig lav andel perifere B-celler.

Det finnes flere forslag om ny subklassifisering av CVID. EUROclass-studien (N=303) foreslår en inndeling basert på flowcytometrisk B-cellefenotyping samt klinisk forløp (57). Chapel et al (58) foreslår en inndeling i fem distinkte kliniske fenotyper: Ingen komplikasjoner; autoimmunitet; polyklonal lymfocytinfiltrasjon; enteropati; og lymfoid malignitet. I sistnevnte studie (58) (N=334) hadde 83% av CVID-pasientene i alle aldre bare én fenotype, og dette er viktig for prognosen. Her var eneste kliniske prediktor polyklonal lymfocytinfiltrasjon, som var forbundet med femdoblet risiko for lymfoid malignitet.

DISKUSJON

CVID er en primær immundefekt som de senere årene er blitt stadig bedre belyst gjennom større kohortstudier med pasienter i alle aldre. Dessuten er det identifisert en rekke genfeil som er assosiert med CVID. Pasientgruppen barn med CVID er derimot lite belyst, og de senere år er det kun kommet studier som omfatter små pasientmaterialer, og som til dels måler ulike og vanskelig sammenlignbare parametre. Der det er mulig å sammenligne parametrene, er det store variasjoner i datamaterialet. Det er således problematisk å dra konkrete slutninger i forhold til sykdomsspekteret hos norske barn med CVID. Studien til Urschel et al (6) (N=32) har imidlertid gått ut fra München, og alle pasientene i studien var kauasiere av europeisk opphav, og man kan anta at denne studien stemmer bedre overens med den norske populasjonen enn øvrige gjennomgåtte studier; denne studien har dessuten det største pasientmaterialet av gjennomgåtte studier av barn med CVID (1-6).

Barnepasientene ble fikk diagnosen CVID rundt 10-årsalderen, og medianforsinkelsen fra symptomdebuten til diagnosetidspunktet ligger i underkant av 6 år (1;3-6). Urschel et al (6) fant ingen store kjønnsforskjeller, mens øvrige gjennomgåtte studier har vist en viss overvekt av gutter, mellom 60-71%. Når gjennomgåtte studier summeres opp, er kjønnsfordelingen 58% gutter og 42% jenter (N=71).

I kun én av studiene (4) ble det påvist genfeil hos barn med CVID i form av ringkromosom 18. Studien gir ikke uttrykk for i hvilken grad det er har gjennomført gentester mot kjente genfeil, eller om det ikke er funnet flere genfeil. Den viktigste kjente genfeilen er mutasjoner i TACI-genet, som kan utgjøre opptil 10% av alle voksne CVID-pasienter (13), men er ikke angitt i gjennomgåtte studier (3-6). Det antydes at det antagelig kreves en kombinasjon av predisponerende genfeil og en triggerfaktor, hvis natur er ukjent.

Immunglobulinverdiene hos barn med CVID har stor variasjon innen og mellom studier. Dessuten er det benyttet ulike måleenheter i ulike studier, som ikke er sammenlignbare. IU/ml ble innført pga. stor målevariasjon ved bruk av g/l (30), men enheten er kun benyttet i én av studiene (4), og lar seg ikke uten videre omberegne til g/l. Urschel et al (6) (N=32) har konkludert med at 29 av 32 barn med CVID (91%) hadde signifikant reduserte serumnivåer i alle Ig-klassene IgG, IgA og IgM, og alle de 32 barna hadde redusert IgG.

Alle barn med CVID har hatt gjentatte infeksjoner. Ved en gjennomgang av tre studier (4-6) (N=54), har 42 barn (78%) hatt pneumoni, 41 (76%) sinusitt og 37 (69%) otitis media. Urschel et al (6) (N=32) har studert flere infeksjoner, og andre vanlige tilstander med andel >10% er 28 barn (88%) med bronkitt, 15 (47%) soppinfeksjon (inkl. i huden), 10 (34%) gastrointestinal infeksjon, 8 (25%) meningitt, 7 (22%) hudinfeksjon, 5 (16%) sepsis påvist ved blodkultur, 5 (16%) pyelonefritt og 5 (16%) parasittinfeksjon. 3 av 12 barn med CVID (25%) hadde kronisk diaré som følge av *Giardia lamblia*/*Salmonella* (4). Funnene er imidlertid vanskelige å tolke, da de ikke er sammenlignet mot infeksjoner hos aldersjustert normalpopulasjon.

Det er stor variasjon mellom studiene i hvor hyppig allergier og allergilignende symptomer forekommer blant barn med CVID. Allergier varierer fra 12 av 32 barn (38%) (6) til 7 av 16 barn (76%) (3). Ogershok et al (4) fant at 10 av 12 barn (83%) hadde astma, hos Llobet et al (2) var andelen 7 av 16 barn (44%), mens Urschel et al (6) (N=32) fant kun 1 barn (3%) med astma; sistnevnte fant imidlertid bronkitt hos 28 barn (88%), og variasjoner i diagnostiseringen kan tenkes å ha bidratt til denne store variasjonen. Urschel et al (6) (N=32) fant også at 6 barn (19%) hadde matintoleranse med utslett eller dyspné, og 4 barn (13%) hadde eksem. Tilstandene er ikke definert i studiene, og det må vurderes kritisk om tilstandene er korrekt diagnostisert.

Autoimmune sykdommer forekom blant 10 av 32 barn med CVID (31%) (6), og manifestasjonsformene er mange. Aydogan et al (5) (N=10) fant at 6 barn (60%) hadde malabsorpsjon, mens 3 (30%) hadde ulcerøs colitt.

Vekstsvikt forekommer blant 20 av 71 barn (28%) i studiene (3-6), men spennvidden er fra 6-80% studiene imellom.

Særlig Aydogan et al (5) og Urschel et al (6) har sett på malignitet hos barn med CVID. Samlet ble det funnet at 8 av 42 barn (19%) hadde maligne sykdommer. I disse studiene var Hodgkins lymfom og non-Hodgkins lymfom like hyppig med 3 pasienter (7%) av hver.

Bronkiektasier ble funnet hos 30 av 87 barn (34%) med CVID (2-6), men spennvidden i studiene varierer fra 12 til 90%. Urschel et al (6) fant at 11 av 32 barn (34%) hadde bronkiektasier, og alle disse hadde gjentatt eller kronisk bronkitt (ikke definert i studien), og 10 av dem hadde gjentatte pneumonier.

En rekke andre tilstander er funnet hos barn med CVID, men for det meste dreier det seg om enkelttilfeller (3-6).

Urschel et al (6) (N=32) har studert hvilke kirurgiske inngrep barn med CVID har gjennomgått før diagnose-tidspunktet. 16 (50%) har gjennomgått adenoidektomi, 8 (25%) har gjennomgått tonsillektomi, 7 (22%) har fått fjernet mistenkelige lymfeknuter, 6 (19%) har fått parasentese av trommehinne. Færre enn dette har gjennomgått eksisjon av lungelapper, nasal sinusfenestrasjon, mastoidektomi, operasjon av gastrointestinale fistler og splenektomi; sistnevnte er kun utført på én pasient.

Splenomegali ble funnet hos 20 av 42 barn (48%) i to studier (5;6). Urschel et al (6) (N=32) fant lymfeknuter med diameter over 1 cm lokalt hos 15 barn (47%) og diffust hos 10 barn (31%). Samme studie fant 9 barn (28%) med hepatomegali. Aydogan et al (5) har også studert funn ved CT-undersøkelse (N=10), hvor 9 (90%) hadde bronkiektasier og 4 (40%) hadde forstørrede lymfeknuter i hilusregionen. Det ble også gjort en del mindre hyppige funn som noduli, emfysem, atelektaser m.m.

Behandlingen består av immunglobulinsubstitusjon, som administreres subkutan (SCIG), alternativt intravenøst (IVIG), samt antibiotikaproylaks (13). Mens IVIG har vært hyppigste administrasjonsform, har SCIG de senere år fått økende anvendelse, ikke minst siden det ikke krever tilstedeværelse av en trent assistent (52). Mindre barn må man imidlertid forvente at ikke kan administrere dette selv, og vil uansett trenge assistanse. Urschel et al (6) (N=32) fant at 27 (84%) barn mottok IVIG, 3 (9%) barn mottok SCIG, mens 2 (6%) barn ikke mottok immunglobuliner grunnet manglende compliance. Det er ikke angitt om barna selv motsatte seg dette, eller om det var sviktende samarbeid med foreldrene.

Langtidsoverlevelsen er betydelig redusert for CVID-pasienter i alle aldre sammenlignet med normalbefolkningen (32). Prognosen avhenger av klinisk fenotype.

KONKLUSJON

CVID hos barn er vesentlig mindre belyst i kliniske studier enn hele populasjonen av CVID-pasienter, som i stor grad utgjøres av voksne pasienter. De få lokaliserte studiene (1-6) belyser til dels ikke sammenlignbare data, og antas å omfatte til dels ulike etniske grupper. Studiene omfatter små pasientmaterialer, og fordelingen av sykdomsspekteret later til å ha en betydelig spredning mellom ulike etniske grupper. Det ville være av stor interesse å utføre en tilsvarende nasjonal studie ved Barneklubben på Rikshospitalet, da alle de norske barnepasientene behandles for sin CVID her.

REFERANSELISTE

1. Fasth A. Primary Immunodeficiency Disorders in Sweden: Cases Among Children, 1974-1979. *Journal of Clinical Immunology* 2[2], 86-92. 1982.
2. Llobet MP, Bertrán JM, Español T. Inmunodeficiencia común variable en la edad pediátrica. *Allergologia et Immunopathologia* 30[1], 42-46. 2002.
3. Wang LJ, Yang YH, Lin YT, et al. Immunological and Clinical Features of Pediatric Patients with Primary Hypogammaglobulinemia in Taiwan. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 22[1], 25-31. 2004.
4. Ogershok PR, Hogan MB, Welch JE, et al. Spectrum of illness in pediatric common variable immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 97[5], 653-656. 2006.
5. Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, et al. Clinical and Immunologic Features of Pediatric Patients With Common Variable Immunodeficiency and Respiratory Complications. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 18[4], 260-265. 2008.
6. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al. Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation. *Journal of Pediatrics* 154[6], 888-894. 2009.

7. Bogen B, Munthe LA. Primære immundefekter. Immunologi. 2. utg. Oslo: Universitetsforlaget, 2007: 217-21.
8. Park MA, Li JT, Hagan JB, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 372[9637], 489-502. 2008.
9. Fuleihan R. Immunology. I: Kliegman RM, Marcante KJ, Jenson HB, et al., red. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 5. utg. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 363-80.
10. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. In press 2009.
11. Chaushu S, Chaushu G, Zigmond M, et al. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. *Archives of Oral Biology* 52[11], 1088-1096. 2007.
12. Koskinen S. Long-Term Follow-up of Health in Blood Donors with Primary Selective IgA Deficiency. *Journal of Clinical Immunology* 16[3], 165-170. 1996.
13. Hammarström L, Smith CIE. Genetic Approach to Common Variable Immunodeficiency and IgA Deficiency. I: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, red. *Primary Immunodeficiency Diseases*. 2. utg. New York: Oxford University Press, 2007: 313-25.
14. Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Quarterly Journal of Medicine* 86[1], 31-42. 1993.
15. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary Immunodeficiency Diseases in Norway. *Journal of Clinical Immunology* 20[6], 477-485. 2000.
16. Stewart JM, Go S, Ellis E, et al. Absent IgA and deletions of chromosome 18. *Journal of Medical Genetics* 7[1], 11-19. 1970.
17. Truedsson L, Baskin B, Pan Q, et al. Genetics of IgA deficiency. *APMIS* 103[12], 833-842. 1995.
18. Huntley CC, Stephenson RL. IgA deficiency: family studies. *North Carolina Medical Journal* 29[8], 325-331. 1968.
19. Lewkonja RM, Gairdner D, Doe WF. IgA deficiency in one of identical twins. *British Medical Journal* 1[6005], 311-313. 1976.
20. Ulfarsson J, Gudmundsson S, Birgisdóttir B, et al. Selective serum IgA deficiency in Icelanders. Frequency, family studies and Ig levels. *Acta Medica Scandinavica* 211[6], 481-487. 1982.
21. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Natural Immunity* 4[3], 261-268. 2003.
22. Braig DU, Schäffer AA, Glocker E, et al. Linkage of autosomal dominant common variable immunodeficiency to chromosome 5p and evidence for locus heterogeneity. *Human Genetics* 112[4], 369-378. 2003.
23. Sawada A, Takihara Y, Kim JY, et al. A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans. *Journal of Clinical Investigation* 112[11], 1707-1713. 2003.

24. Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101[11], 3903-3908. 2004.
25. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science* 293[5537], 2111-2114. 2001.
26. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nature Genetics* 37[8], 829-834. 2005.
27. Salzer U, Chapel H, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nature Genetics* 37[8], 820-828. 2005.
28. Petrasch S, Perez-Alvarez C, Schmitz J, et al. Antigenic phenotyping of human follicular dendritic cells isolated from nonmalignant and malignant lymphatic tissue. *European Journal of Immunology* 20[5], 1013-1018. 1990.
29. Fevang B, Yndestad A, Damås JK, et al. Chemokines and common variable immunodeficiency; possible contribution of the fractalkine system (CX3CL1/CX3CR1) to chronic inflammation. *Clinical Immunology* 130[2], 151-161. 2009.
30. Humphrey JH, Batty I. International reference preparation for human serum IgG, IgA, IgM. *Clinical and Experimental Immunology* 17[4], 708. 1974.
31. Eckstein R, Strohscheer I, Beyer J, et al. [Attempts in developing a standardized test system of immunologic reactivity]. *Beitrage zur Infusionstherapie* 30, 332-337. 1992.
32. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clinical Immunology* 92[1], 34-48. 1999.
33. Graziani S, Di Matteo G, Benini L, et al. Identification of a Btk mutation in a dysgammaglobulinemic patient with reduced B cells: XLA diagnosis or not? *Clinical Immunology* 128[3], 285-286. 2008.
34. Rohrer J, Minegishi Y, Richter D, et al. Unusual Mutations in Btk: An Insertion, a Duplication, an Inversion, and Four Large Deletions. *Clinical Immunology* 90[1], 28-37. 1999.
35. Rodriguez MCG, Granados EL, Cerdán AF, et al. Molecular analysis of Bruton's tyrosine kinase gene in Spain. *Human Mutation* 18[1], 84. 2001.
36. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nature Genetics* 34[1], 70-74. 2003.
37. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology* 27[3], 308-316. 2007.
38. Abbas AK. Diseases of Immunity. I: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, red. *Pathologic Basis of Disease*. 7. utg. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 193-267.

39. Curtin JJ, Murray JG, Apthorp LA, et al. Mediastinal lymph node enlargement and splenomegaly in primary hypogammaglobulinaemia. *Clinical Radiology* 50[7], 489-491. 1995.
40. Samuelson A, Borrelli S, Gustafson R, et al. Characterization of *Haemophilus influenzae* isolates from the respiratory tract of patients with primary antibody deficiencies: evidence for persistent colonizations. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 27[4], 303-313. 1995.
41. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, et al. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 88[1], 96-104. 1991.
42. Mochizuki S, Smith CIE, Hällgren R, et al. Systemic immunization against IgA in immunoglobulin deficiency. *Clinical and Experimental Immunology* 94[2], 334-336. 1993.
43. Cunningham-Rundles C, Wong S, Björkander J, et al. Use of an IgA-depleted intravenous immunoglobulin in a patient with an anti-IgA antibody. *Clinical Immunology and Immunopathology* 38[2], 141-149. 1986.
44. Frankel SJ, Polmar SH, Grumet FC, et al. Anti-IgA antibody associated reactions to intravenous gammaglobulin in a patient who tolerated intramuscular gammaglobulin. *Annals of Allergy* 56[5], 436-439. 1986.
45. Hammarström L, Persson MA, Smith CIE. Anti-IgA in selective IgA deficiency. In vitro effects and Ig subclass pattern of human anti-IgA. *Scandinavian Journal of Immunology* 18[6], 509-513. 1983.
46. Björkander J, Hammarström L, Smith CIE, et al. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *Journal of Clinical Immunology* 7[1], 8-15. 1987.
47. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *New England Journal of Medicine* 314[9], 560-564. 1986.
48. Ferreira A, Rodriguez MCG, Lopez-Trascasa M, et al. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gammaglobulin. *Clinical Immunology and Immunopathology* 47[2], 199-207. 1988.
49. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1[8423], 263-266. 1985.
50. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, et al. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology* 7[4], 294-299. 1987.
51. Mellemkjær L, Hammarström L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clinical and Experimental Immunology* 130[3], 495-500. 2002.
52. Hernandez M, Bastian JF. Immunodeficiency in Childhood. *Curr Allergy Asthma Rep* 6[6], 468-474. 2006.

53. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 345[8946], 365-369. 1995.
54. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home Therapy with Subcutaneous Immunoglobulin Infusions in Children with Congenital Immunodeficiencies. *Pediatrics* 98[6], 1127-1131. 1996.
55. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. 2007. utg. Oslo: Fagbokforlaget, 2007.
56. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of Clinical Immunology* 26[3], 265-273. 2006.
57. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 111[1], 77-85. 2008.
58. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 112[2], 277-286. 2008.